

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.11.014

268例子宫内膜液基细胞学诊断分析

张艳玲¹,吴秋良²,江晓丽³,柯国女⁴,赵维琦⁵,谭翠婷¹

Diagnostic Analysis of Liquid-base Cytology of 268 Cases of Endometrium

ZHANG Yanling¹,WU Qiuliang²,JIANG Xiaoli³,KE Guonv⁴,ZHAO Weiqi⁵,TAN Cuiting¹

1.Department of Pathology,Longjiang Hospital of Shunde District of Foshan City,Foshan 528318,China; 2.The Neoplasms Prevention and Cure Center of Sun Yat-sen University, The Pathology Department of Affiliated Tumor Hospital of Sun Yat-sen University; 3.Department of Gynecology,Longjiang Hospital of Shunde District of Foshan City; 4.Department of Gynecology,Junan Hospital of Shunde District of Foshan City; 5. Department of Clinical Medicine, Three Gorges University

Corresponding Author:WU Qiuliang,E-mail:QLWU2005@163.com

Abstract:Objective To evaluate the diagnostic value of liquid-based cytology in the pathological changes of endometrium. **Methods** Two hundred and sixty-eight cases of pathological changes of endometrium detected by liquid-based cytology in Longjiang and JunAn hospitals of Shunde district from December, 2010 to December, 2012 were retrospectively analyzed. Pathologic diagnosis of liquid-based cytology, fractional diagnostic curettage or total hysterectomy was contrastively analyzed. **Results** The sampling satisfaction rate of liquid-based cytology of the 268 samples was 96.64% (259/268), among which, there was 241 cases of both liquid-based cytology and histology satisfied samples, Liquid-based cytology diagnosis showed that coincidence rates of no intraepithelial pathological changes, innocence hyperplasia pathological changes, atypical hyperplasia and endometrial cancer with histodiagnosis result were 86.84%(99/114), 85.23%(75/88), 76.92%(20/26), 84.62%(11/13) respectively. **Conclusion** Both the sampling satisfaction rate of endometrial liquid-based cytology and the coincidence rate of its consequence and histology pathologic diagnosis were very high. Thus the endometrial liquid-based cytology was a valuable diagnostic method for pathological changes of endometrium. Atypical hyperplasia was the difficulty of endometrial liquid-based cytology.

Key words:Liquid-based cytology; Pathological changes of endometrium; Endometrial cell sampling device

摘 要:目的 探讨液基细胞学在子宫内膜病变中的诊断价值。**方法** 回顾性分析顺德区龙江医院和顺德区均安医院2010年12月—2012年12月行子宫内膜液基细胞学检查的病例268例, 对照分段诊断性刮宫或全宫切除术后病理诊断进行对比分析。**结果** 268例液基细胞学标本的满意率96.64% (259/268), 其中液基细胞学和组织学均满意的标本241例。液基细胞学诊断为未见上皮内病变、良性增生性改变、非典型增生、子宫内膜癌与组织学诊断结果符合率分别为86.84%(99/114)、85.23%(75/88)、76.92%(20/26)、84.62%(11/13)。**结论** 子宫内膜液基细胞学标本的满意率高, 其结果与组织病理诊断结果的符合率亦高, 是子宫内膜病变有价值的诊断方法。非典型性增生是子宫内膜液基细胞学诊断的难点。

关键词:液基细胞学; 子宫内膜病变; 子宫内膜细胞采集器

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A

0 引言

分段诊刮是子宫内膜检查常用的重要方法, 但它是一种有创伤性的操作方法。应用子宫内膜细胞采集器采集子宫内膜细胞行液基细胞学检测因具有简单易行、安全无痛、准确率高的特点^[1], 近年来成为研究的热点。我们回顾性分析了行子宫内膜液基细胞学检查的病例268例, 对照分段诊断性刮宫或全宫切除术后病理诊断, 分析子宫内膜液基细胞学的特点, 探讨液基细胞学在子宫内膜病变中的诊断价

收稿日期: 2013-01-28; 修回日期: 2013-04-16
基金项目: 佛山市顺德区医学科研基金资助项目 (2012091)
作者单位: 1.528318广东佛山, 佛山市顺德区龙江医院病理科; 2.中山大学肿瘤防治中心 中山大学附属肿瘤医院病理科; 3.佛山市顺德区龙江医院妇科; 4.佛山市顺德区均安医院妇科; 5.三峡大学医学院临床医学系
通信作者: 吴秋良, E-mail:QLWU2005@163.com
作者简介: 张艳玲(1966-), 女, 主治医师, 主要从事女性生殖系统疾病的研究

值,提高子宫内膜细胞学诊断的准确率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2010年12月—2012年12月间,在妇科门诊需要检查子宫内膜病变的病例268例,分别行子宫内膜细胞采集和分段诊刮,其中29例分段诊刮后行全宫切除术。患者年龄23~80岁,平均年龄48.3岁,不规则阴道出血189例;绝经后阴道排液41例;B型超声检查子宫有异常30例,其中子宫内膜增厚27例,宫腔异常者3例;宫颈细胞学显示有子宫内膜细胞8例。

1.2 材料

取材器械应用北京赛普九洲科技发展有限公司研制的SAP-I型子宫内膜细胞采集器。液基薄层制片应用广州江元Cytoprep-1制片系统。

1.3 标本的采集及处理

应用子宫内膜细胞采集器采集准备行分段诊断性刮宫患者的子宫内膜细胞。将带有细胞的采集环放入“宫腔细胞保存液”中,经Cytoprep-1系统程序化处理,制成直径为16 mm的薄层细胞片。完成子宫内膜细胞采集后,进行分段诊刮(部分诊刮后行全宫切除术),获得组织标本,经10%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,HE染色,镜检。

1.4 细胞学与组织学的诊断方法

子宫内膜细胞学诊断,依据张乃悻、赵健等^[1-2]提出的子宫内膜细胞学诊断分类方法分为4类:(1)未见上皮内病变(对应于组织学月经期、增殖期、分泌期、萎缩期);(2)良性增生性改变(对应于组织学不伴有非典型性增生的单纯性增生及复杂性增生、不规则增殖、子宫内膜息肉);(3)非典型增生(对应于组织学单纯性增生及复杂性增生伴非典型性增生);(4)子宫内膜癌(对应于组织学子宫内膜样腺癌、黏液性腺癌、浆液性乳头状腺癌、透明细胞癌)。组织病理学诊断以2003年WHO子宫体肿瘤组织学分类标准为依据^[3]。

1.5 统计学方法

以分段诊刮或全宫切除的子宫内膜组织学病理诊断的结果为标准,将液基细胞学与组织学病理诊断结果进行比较。采用SPSS10.0软件进行统计学分析,应用 χ^2 检验比较液基细胞学制片标本的满意率与诊刮组织学标本的满意率, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本的满意率

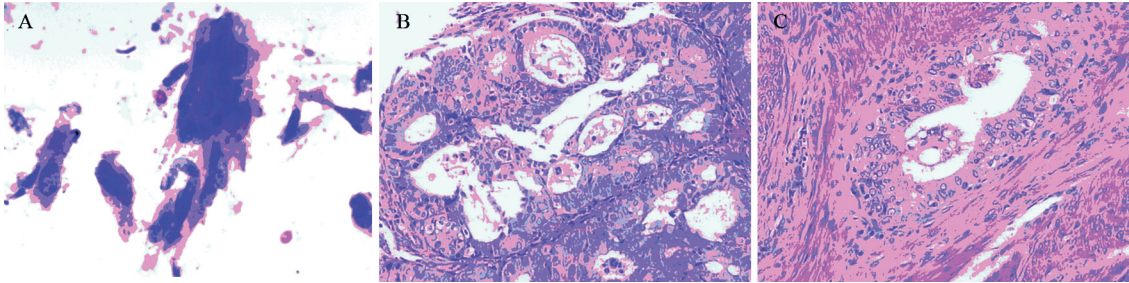
液基细胞学制片标本满意259例,不满意9例,满意率96.64%(259/268)。诊刮组织学标本满意241例,27例不满意,满意率89.92%(241/268),其中细胞学和组织学标本均满意的241例。经 χ^2 检验,液基细胞学制片标本满意率明显高于诊刮组织学标本的满意率,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 液基细胞学与诊刮或全宫切除组织学病理诊断结果的符合率

选取液基细胞学和组织学取材均满意、能做出诊断的241例进行对比分析。液基细胞学检测诊断为:未见上皮内病变108例;良性增生性改变91例,镜下形态为细胞群落大或成片细胞,边缘凹凸不平,呈囊状扩张或成角或管状排列,胞核复层排列,细胞形态规则,细胞核呈长形,背景清晰;非典型增生29例,镜下形态为细胞群落小-中等大,排列不规则,胞核增大,染色质粗或颗粒状,核仁明显,有泡沫细胞及细胞碎屑;子宫内膜癌13例,镜下形态为细胞群落形状不一,边缘不规则,有分支状或乳头状,细胞群落松散,众多单个细胞,胞核重叠、核极向消失、大小不一、深染,染色质粗颗粒状,胞质内空泡中可有中性白细胞,背景污浊,见图1A。诊刮或全宫切除(15例因子宫肌瘤或腺肌症行全宫切除术)组织学病理诊断为未见上皮内病变114例中:99例液基细胞学诊断与组织学病理诊断相符,符合率为86.84%(99/114),12例液基细胞学诊断为良性增生性改变,3例液基细胞学诊断不典型增生;诊刮或全宫切除(4例因肌瘤或腺肌症行全宫切除术)组织学病理诊断为良性增生性改变88例中:75例液基细胞学诊断与组织学病理诊断相符,符合率为85.23%(75/88),9例液基细胞学诊断为未见上皮内病变,4例液基细胞学诊断不典型增生;诊刮组织学病理诊断为非典型增生26例中:20例液基细胞学诊断与组织学病理诊断相符,符合率为76.92%(20/26);而液基细胞学诊断为良性增生性改变4例,内膜癌2例;诊刮或全宫切除(5例行全宫切除均为子宫内膜癌,见图1B、1C)组织学病理诊断为内膜癌13例中:11例液基细胞学诊断与组织学病理诊断相符,符合率为84.62%(11/13),2例液基细胞学诊断为非典型增生。2例患者液基细胞学诊断为子宫内膜癌,见图2A、2B,但组织学病理诊断为非典型增生,见图2C、2D,液基细胞学与诊刮或全宫切除组织学病理诊断结果见表1。

3 讨论

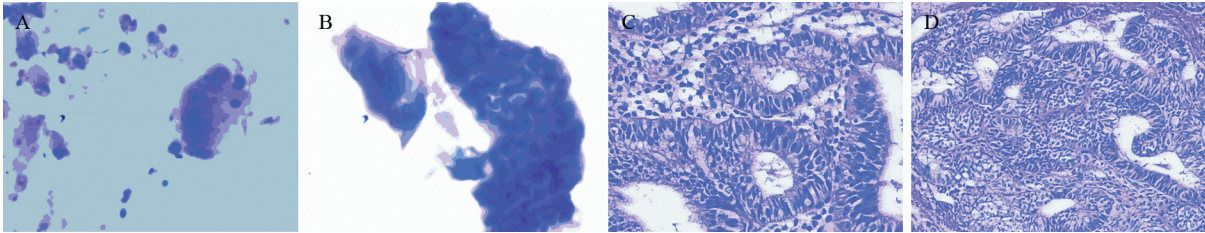
3.1 子宫内膜液基细胞学检查的临床意义



A: the appearance of cells coenosium is not regular.Cell nucleus overlaps the size of nucleus is various, anachromasis (×400) ; B: the cancer tissue shows to be sifter structure (×100) ; C: carcinoma encroachs upon lamina muscularis, the center of glandular cavity necrosis (×100)

图 1 子宫内膜癌的液基涂片(A)与诊刮组织学(B)和全宫切除组织学对照(C) (HE)

Figure 1 Comparison of liquid-based cytology smear (A), diagnostic curettage histology(B)and total hysterectomy histology(C) of endometrial cancer (HE)



A:the cells coenosium are small,the cytoplasm is abundant, with cell nucleus disposedregular, but the shape of cell nucleus are round,at the same time, the cell nucleus are anachromasised obviously,there are a great deal of neutrophils and single atypia cells microscopically, the background is muddy (×400) ; B:the appearance of cells coenosium is inconsistent, cells border is irregular, corpora mammillaria, cell nucleus overlaps, nucleus polarity disappears, the size of nucleus is various and anachromasised (×400) ; C:comparison of diagnostic curettage histology of the figure 2A (×100) ; D:comparison of diagnostic curettage histology of the figure 2B (×100)

图 2 液基诊断为子宫内膜癌(A、B)和组织病理学诊断为非典型增生(C、D)的对照 (HE)

Figure 2 Comparison of the specimens diagnosed as endometrial cancer(A, B)with liquid-base pathological method and the specimens diagnosed as atypical hyperplasia(C, D)with histopathology (HE)

表 1 液基细胞学诊断与诊刮或全宫切除组织学诊断结果的比较

Table 1 Comparison of liquid-based cytology diagnosis and diagnostic curettage or total hysterectomy

Liquid based cytology diagnosis	Diagnostic curettage or total hysterectomy histodiagnosis				
	No Intraepithelial pathological changes	Innocence hyperplasia pathological changes	Atypical hyperplasia	Endometrial carcinoma	Total
No Intraepithelial pathological changes	99	9	0	0	108
Innocence hyperplasia pathological changes	12	75	4	0	91
Atypical hyperplasia	3	4	20	2	29
Endometrial carcinoma	0	0	2	11	13
Total	114	88	26	13	241

我国经济的迅速发展、人们生活习惯及饮食结构的改变、非正规的激素替代治疗和性激素滥用等因素，使子宫内膜癌的发生率明显上升，且趋于年轻化^[4]。分段诊刮是目前国内子宫内膜检查常用的重要方法，但它是一种有创性的检查方法。随着液基细胞学技术日益成熟，近年来，应用子宫内膜细胞采集器采集子宫内膜细胞行液基细胞学检查成为研究的热点。国内近年研究^[1, 4-5]认为，子宫内膜液基细胞学检查具有简单易行、安全无痛、准确性高的特点。适应于妇科门诊检查和妇女防癌普查，尤其

是对阴道不规则出血或绝经后出血、超声显示子宫内膜增厚、宫颈细胞学显示有子宫内膜细胞等症状人群和长期应用外源性雌激素的妇女、直肠癌、乳腺癌患者等高危人群的细胞学筛查具有重要的临床意义。

3.2 子宫内膜液基细胞学标本的质量评价

传统的细胞学检查技术易受人为因素的影响，制片不规范，细胞保存不及时，给诊断造成困难。而应用液基细胞学检测去除了标本中的血液、黏液及无结构的碎片，提高了固定的效果，保存了细

胞的结构，具有细胞背景干净，细胞结构清晰，易于识别，缩短了阅片时间，减少了不满意标本的数量，使标本的满意度明显提高；由于大多数假阴性是标本的不满意造成，因此，子宫内膜液基细胞学诊断之前首先要对标本的满意度进行评估。满意标本的条件^[2]：（1）标记明确；（2）相关临床资料准确、完全；（3）有足够数量、保存完好的子宫内膜腺上皮细胞（至少5~6堆子宫内膜细胞）；（4）有异常细胞的标本均判定为满意标本。本组液基细胞学满意的标本259例，满意率96.64%（259/268），与牛凤霞等^[5] 94.28%、张乃恽等^[1]97.4%报道相似。不满意9例，其中4例细胞过少，3例细胞过度重叠，2例重度血性背景且上皮细胞不足。诊刮组织学满意的标本241例，不满意27例，满意率89.92%（241/268），高于牛凤霞等^[5] 研究结果满意率77.14%，与张乃恽等^[1]研究结果满意率90.8%相似。27例诊刮组织学不满意的标本中，有6例液基细胞学取材均满意。提示液基细胞学还可以作为分段诊刮取材不满意病例的补充检查手段。

3.3 液基细胞学与组织学病理诊断结果符合率的比较

本组数据显示，与组织学病理诊断比较，液基细胞学对未见上皮内病变、良性增生性改变、子宫内膜癌诊断符合率较高，分别为86.84%(99/114)、85.23%(75/88)、84.62%(11/13)。241例液基细胞学诊断为：（1）未见上皮内病变108例，与组织学病理诊断符合的99例，与组织病理诊断不符合的9例，其组织病理均诊断为良性增生性改变（1例子官内膜炎，4例子官内膜单纯型增生，2例子官内膜复杂性增生伴输卵管化生，2例不规则增殖）。（2）良性增生性改变91例，与组织学病理诊断符合的75例，与组织病理诊断不符合的16例，其中有12例组织病理诊断为未见上皮内病变（2例分泌期宫内膜，4例增殖期宫内膜，6例萎缩性宫内膜），另4例组织病理诊断为非典型性增生。总结分析影响诊断不符合的原因有以下几方面：（1）子宫内膜的活检或刮宫导致了子宫内膜腺上皮及间质再生与修复；子宫内膜炎、息肉及围绝经期、绝经后期宫内膜萎缩及口服雌激素、放置宫内节育器所致的化生等刺激上皮细胞增生活跃，出现胞核重叠、核极向消失、大小不一、深染，染色质粗颗粒状、核仁明显等异常细胞的特征，构成诊断的“陷阱”，导致假阳性的诊断。（2）绝经后子宫内膜薄或病变局限未能取到典型病变，而产生假阴性的诊断。（3）液基细胞学诊断为子宫内膜癌13例，与组织学病理诊断符合的11例，

与组织学病理诊断不符合的2例，其组织病理均诊断为非典型性增生。分析与组织学病理诊断不符合的原因：1例组织学病理诊断为非典型性增生，其细胞学镜下形态为细胞群落小，胞质丰富，核排列较规则，但细胞核圆形，深染，核仁明显，其上见中性白细胞，并见较多的单个异型细胞，背景污浊。另1例组织学病理诊断为非典型性增生，其细胞学镜下形态细胞群落形状不一，边缘不规则，乳头状，细胞异型明显，胞核重叠、核极向消失、大小不一、深染。源于高分化腺癌的细胞群落常常和非典型性增生、正常的子宫内膜细胞群落并存，当有大量正常和非典型性增生的细胞群落合并少量恶性子宫内膜细胞时，很难与非典型性增生鉴别。如果单纯观察成片的细胞群落或细胞，而没有仔细研究单个细胞时，会混淆子宫内膜腺癌与非典型性增生。但非典型性增生涂片中单个细胞常呈单相，往往没有单个异型细胞出现，而子宫内膜腺癌的单个细胞常表现为多相，背景污浊，有肿瘤素质。且子宫内膜癌患者大多数发病年龄在绝经后，很少发生在40岁以前^[6]，因此，40岁以前作出子宫内膜癌的诊断要慎重，避免将非典型性增生误诊为子宫内膜癌。子宫内膜各种病变的类型，生长方式，组织学的类型、子宫内膜与激素水平相关的形态变化，分段诊断性刮宫的本身也存在取材的局限性以及2011年以前为子宫内膜液基细胞学检测技术开展的起始阶段，临床医师取材欠熟练和病理医师的经验不足，影响了子宫内膜细胞学诊断的准确性。

国外Papacethimou等^[7]研究显示：非典型性增生是子宫内膜液基细胞学诊断中最难识别的类型。本组数据中，诊刮组织学病理诊断为非典型增生26例中，20例液基细胞学诊断与组织学病理诊断相符，符合率为76.92%（20/26）。回顾性分析与组织学诊断符合率低的原因：（1）未见上皮内病变误诊为非典型性增生。本组中3例，其中1例组织学诊断为：口服避孕药作用伴微小管状腺体和腺体的分泌耗竭，间质轻度水肿，细胞呈梭形。另2例其组织学诊断为：良性子宫内膜碎片，伴有符合激素替代治疗后的腺体和间质改变。口服避孕药及绝经后激素替代治疗，药物促进了子宫内膜的增生、化生致群落大小不一，乳头状，细胞核大，淡染，核仁明显。因临床没有提供口服避孕药和绝经后激素替代治疗病史，由于经验不足，把口服避孕药和绝经后激素替代治疗妇女的子宫内膜增生和化生的细胞当作了异常细胞。（2）良性增生性改变误诊为非典型性增生，本组4例，其中1例其组织学诊断为子宫内

膜息肉。子宫内膜息肉的单克隆性增生，致细胞群落大小不一、形态不规则、菊形团样细胞及印戒样细胞；2例其组织学病理诊断为子宫内膜不规则增殖伴乳头状增生，1例其组织学病理诊断为子宫内膜复杂性增生伴鳞状化生。子宫内膜腺体和间质的克隆性增生，致细胞群落小-中等大，排列不规则，胞核增大，染色质粗或颗粒状，核仁明显，有泡沫细胞。从细胞学的形态来鉴别子宫内膜息肉单克隆性增生和子宫内膜腺体的克隆性增生与非典型性增生很困难，对照组织学诊断，回顾性分析，仍然不能总结出鉴别要点，有待进一步研究总结。（3）本组中2例子宫内膜癌误诊为非典型性增生。其细胞形态为细胞群落小、中、大，排列不规则，胞核小，染色质细，核仁不明显。虽然子宫内膜非典型增生诊断符合率低，但通过追问病史，仔细、全面观察细胞学镜下形态，在一定程度上可以提高非典型增生的符合率。因非典型性增生强烈提示与恶性病变相关，连利娟^[8]认为30%~50%的非典型性增生可发展为子宫内膜癌，王志启等^[9]对76例非典型性增生研究报告，有32%的非典型性增生，术后病理诊断有局部癌变。因此，当细胞学考虑为非典型增生时，应进行分段诊刮以明确诊断，必要时辅以超声、宫腔镜检查，以免漏诊。

综上所述，子宫内膜液基细胞学标本的满意率高，其结果与组织病理诊断结果符合率亦高，是子宫内膜病变有价值的诊断方法，而非典型性增生是液基细胞学诊断的一个难点，有待于今后进一步对照分析并总结细胞学的特点，在实践中不断提高鉴别诊断的能力，以降低假阳性、假阴性的发生，提高子宫内膜细胞学诊断的准确率，避免临床过度治疗，保证患者可以得到早期治疗和癌前病变得及时干预。

参考文献:

[1] Zhang NY, Wu C,Zhao J,*et al*.The application of endometrium

cytological examination for screening cancer of endometrium[J].
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi,2010,45(10):793-5.[张乃悻, 吴成, 赵健, 等.子宫内膜细胞学检查在筛查子宫内膜癌中的应用[J].中华妇产科杂志, 2010, 45 (10) : 793-5.]

[2] Zhao J.Diagnostic system of endometrium Cytology[J].Zhongguo Sheng Yu Jian Kang Za Zhi,2006,17(1): 6-8. [赵健.子宫内膜细胞学诊断系统[J].中国生育健康杂志, 2006,17(1):6-8.]

[3] Tavaasoli FA, Devilee P.Tumours of the breast and female genital organs. Pathology and genetics.World Health Organization classification of tumours[M].Lyon: IARC Press, 2003: 12-3.

[4] Zhang NY,Wu C,Liao QP.Current situation and screening of endometrium cancer[J]. Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi(Dian Zi Ban),2011, 5(3):804-7. [张乃悻, 吴成, 廖秦平.子宫内膜癌的现状和筛查[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(3):804-7.]

[5] Niu FX,Jia LG,Li JB,*et al*.The clinical value of cavity of uterus cytology in screening endometrial lesions[J].Zhongguo Fu Nu Bao Jian,2009,24(35):5077-8.[牛凤霞, 贾利刚, 李季滨, 等.宫腔细胞学在筛查子宫内膜病变中的临床价值[J].中国妇女保健,2009,24 (35) :5077-8.]

[6] He MF,Li H,Sun YT,*et al*.Study on the relationship between endometrial cytology type and age[J].Zhongguo Ai Zheng Za Zhi,2008,18 (7) : 517-22.[何民富, 李辉, 孙耘田, 等.子宫内膜细胞学类型与年龄关系的研究[J].中国癌症杂志, 2008, 18 (7) : 517-22.]

[7] Papaefthimiou M,Symiakaki H,Mentzelopoulou P,*et al*.Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing liquid-based cytology[J]. Cancer, 2005,105(2):56-64.

[8] Lian LJ.Atypical hyperplasia of endometrium[M]//Lian LJ.Lin Qiaozhi gynecologic oncology.3rd Edition.Beijing:People's Medical Publishing House, 2001:335-44. [连利娟. 子宫内膜非典型增生[M]//连利娟.林巧稚妇科肿瘤学.3版.北京: 人民卫生出版社, 2001:335-44.]

[9] Wang ZQ,Yang XQ,Wang JL,*et al*. An analysis on the clinicopathological characteristics of 79 cases atypical endometrial hyperplasia[J].Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi,2011,46 (1) : 19-23.[王志启, 杨筱青, 王建六, 等.子宫内膜非典型增生79例临床病理特征分析[J].中华妇产科杂志, 2011, 46 (1) : 19-23.]

[编辑: 刘红武; 校对:周永红]